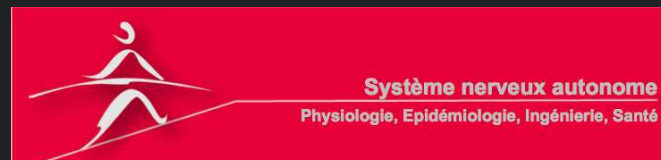




Système nerveux autonome, régulation cardiorespiratoire et risque de malaise du nourrisson:

Recherche fondamentale et applications cliniques ...

Pr. H. Patural, Pôle mère-enfant, néonatalogie, CHU de Saint-Étienne

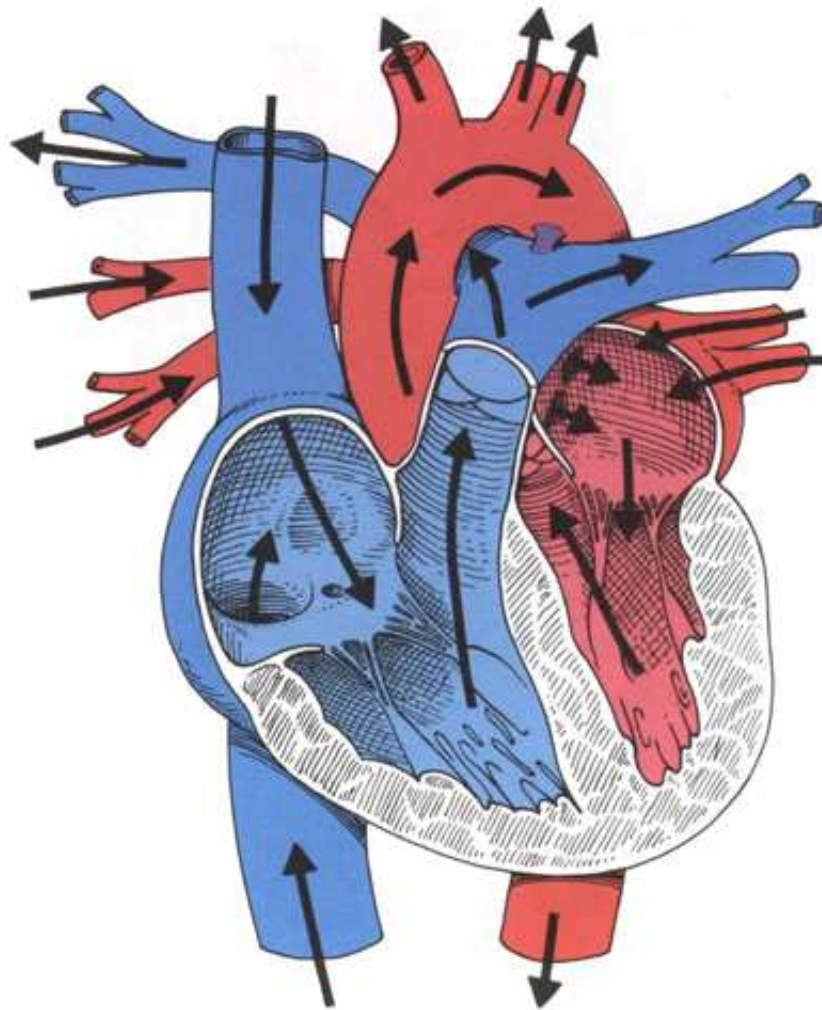


Evolution phylogénétique du Système nerveux Autonome

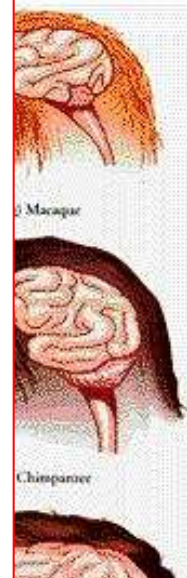


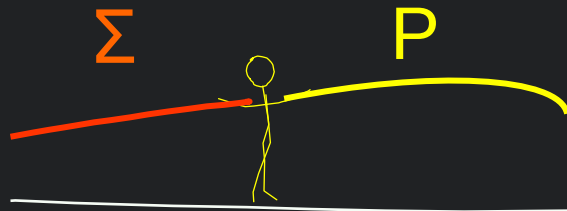
Brown & Benchma

The Ev
the Ce



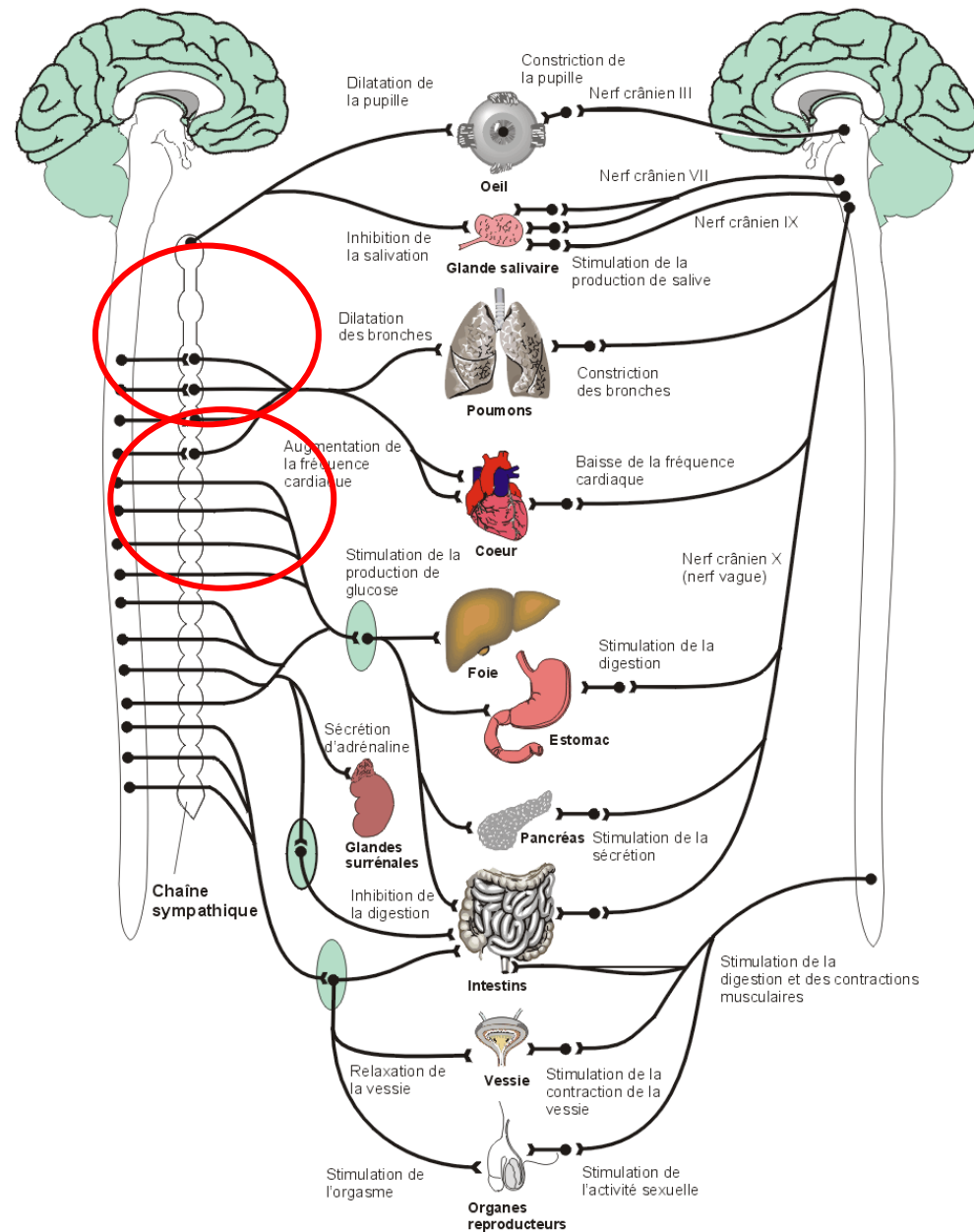
Education Group, Inc.





Système sympathique

Système parasympathique



N. réticulaire du thalamus

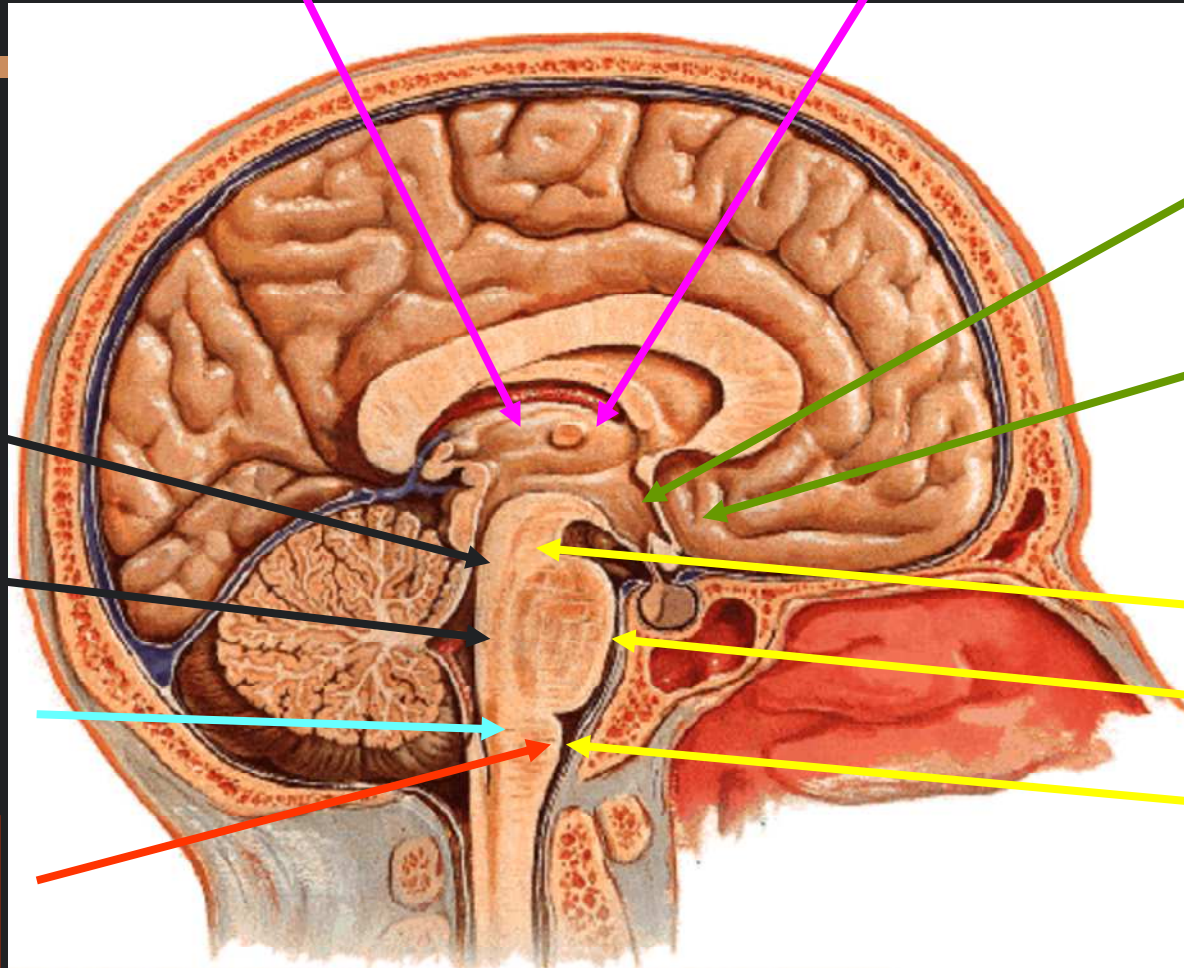
N. intralaminaire du thalamus

N du raphé

Locus coeruleus

N. tractus solitaire
N ambigu
N dorsal X

Formation réticulée
Bulbe rostro -
ventrolatéral



Hypothalamus

Aire préoptique

Mésencéphale

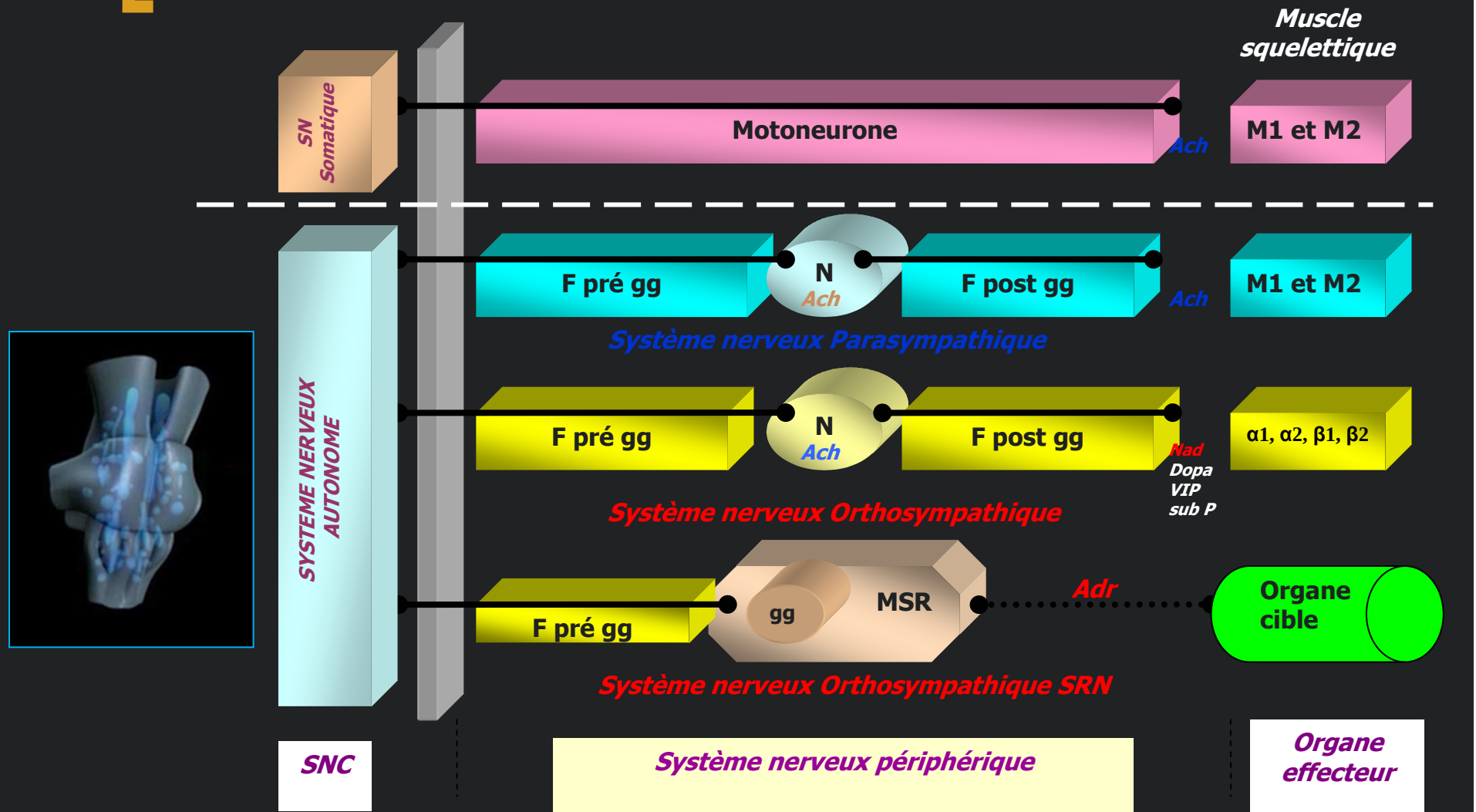
Pont

Bulbe

*localisation neuro-anatomique des principaux noyaux impliqués
dans le contrôle autonome cardiorespiratoire*

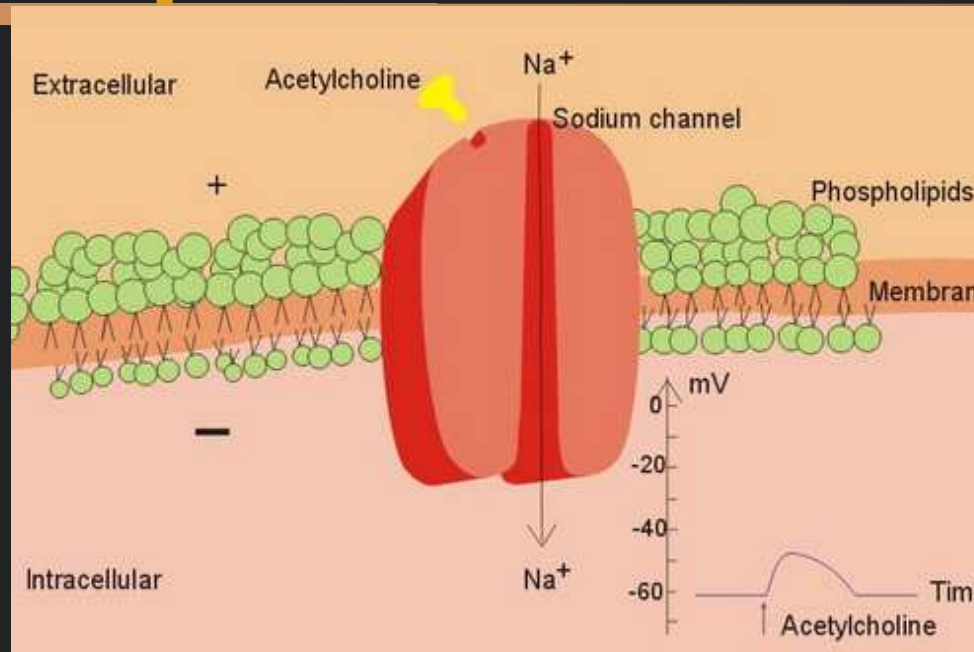
In VIOLA A. 2004, Variabilité Cardiaque au Cours des Cycles de Sommeil (thèse)

Régulation de la fréquence cardiaque par le SNA, système à 2 voies et 2 fibres...

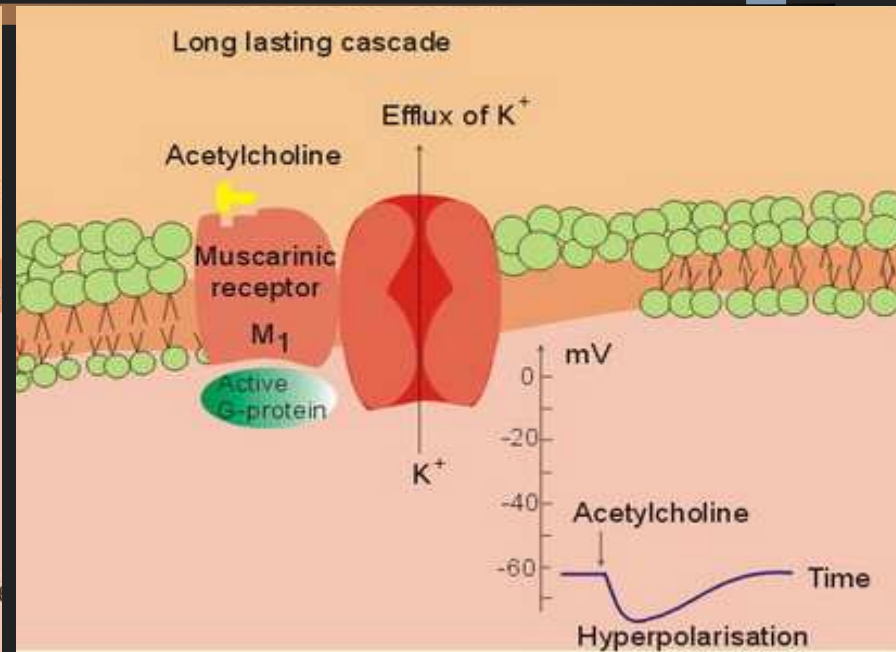


Récepteurs du Système nerveux Parasympathique

Nicotinic receptor



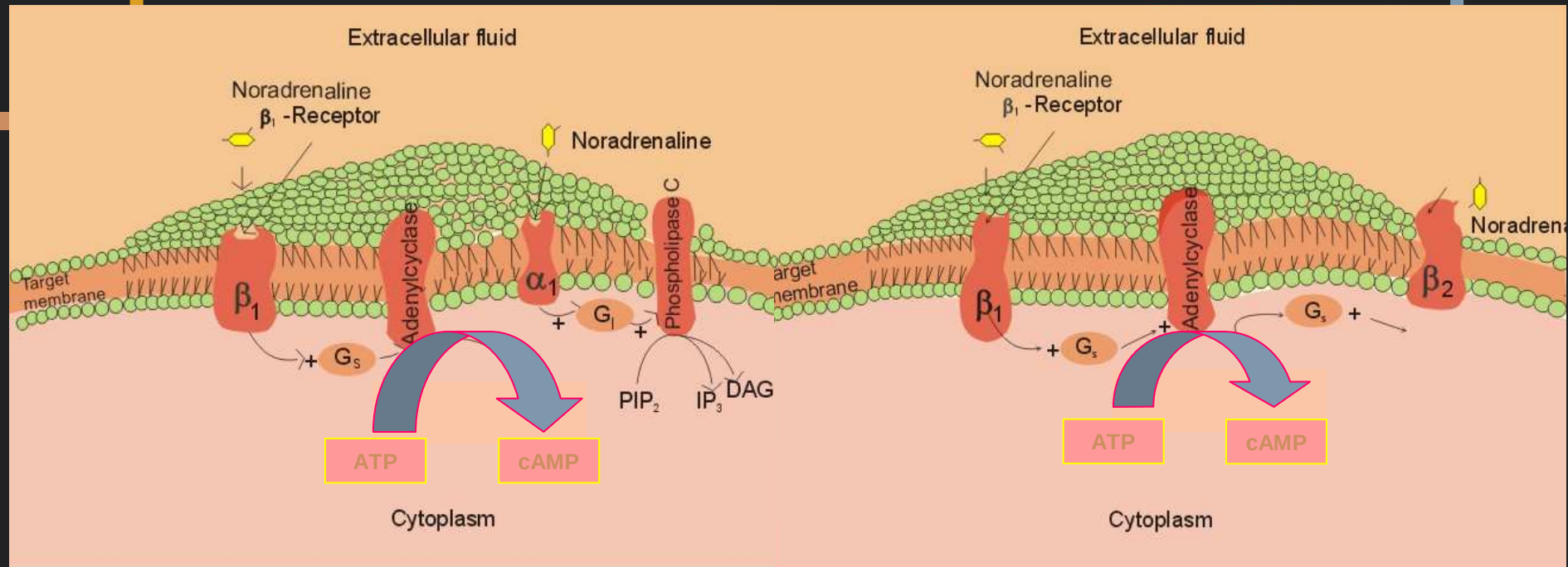
Muscarinic receptor



Signalisation cellulaire simple et rapide, directement intra membranaire.

- Récepteurs nicotiniques (lié à un canal sodique) permettant une dépolarisation très rapide de la membrane (1 ms)
- Récepteurs muscariniques M_1 (glandes salivaires) couplés à une protéine G activatrice et à un canal potassique
- Récepteurs muscariniques M_2 (cœur) couplés à une protéine G **inhibitrice** de l'adénylcyclase et donc de la concentration d'AMPc (contraction musculaire lisse)

Récepteurs du Système nerveux Orthosympathique



Signalisation cellulaire plus complexe et plus lente ...

Récepteurs agonistes au niveau d'une cellule (β_1 , β_2 et α_1 adrénériques)

- Récepteur β_1 ou β_2 couplés à une protéine G activatrice de l'adénylcyclase et de la synthèse d'AMPc
- Récepteur α_1 couplé à une phospholipase C activant les dérivés phosphorylés du phosphatidylinositol (PI): PI-phosphate (PIP) et PI-diphosphate (PIP2).

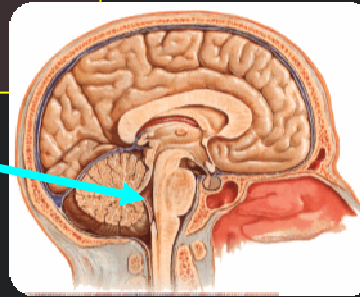
Centres Bulbaires

Système circulatoire

N. tractus solitaire
N ambigu
N dorsal X

Système respiratoire

Formation réticulée
RVLM



Centrales

Supra-Pontiques

Afférences
multiples

Périphériques

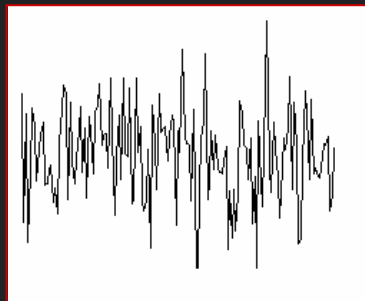
Réflexes de défenses

Contrôle de l'homéostasie

Instabilité

Stabilité

Statut autonome de 'fond'

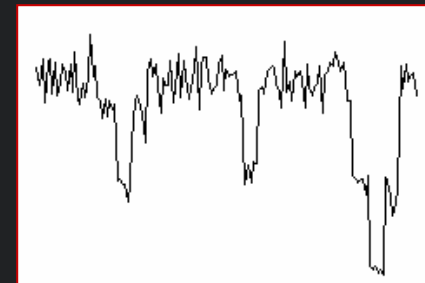


Complexité (entropie)

Organisation
(coeff autocorrélation)

Amplitude, Fourier

Apnées
Bradycardies
Instabilité ventilatoire
Coactivation sympathovagale



deltaRR

poincaré

Histogr, sk

Ondelettes

Méthodes d'analyse de la variabilité sinusale cardiaque

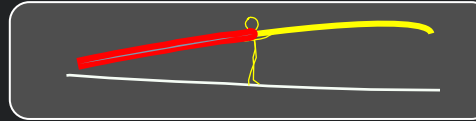


*Extraction des intervalles RR de l'ECG
= suite d'intervalles*

Système nerveux autonome

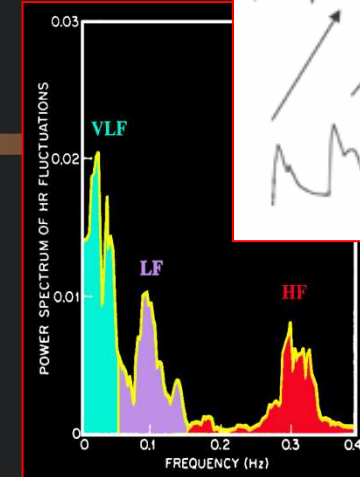
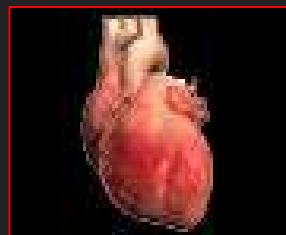


Témoin



Parasympathique

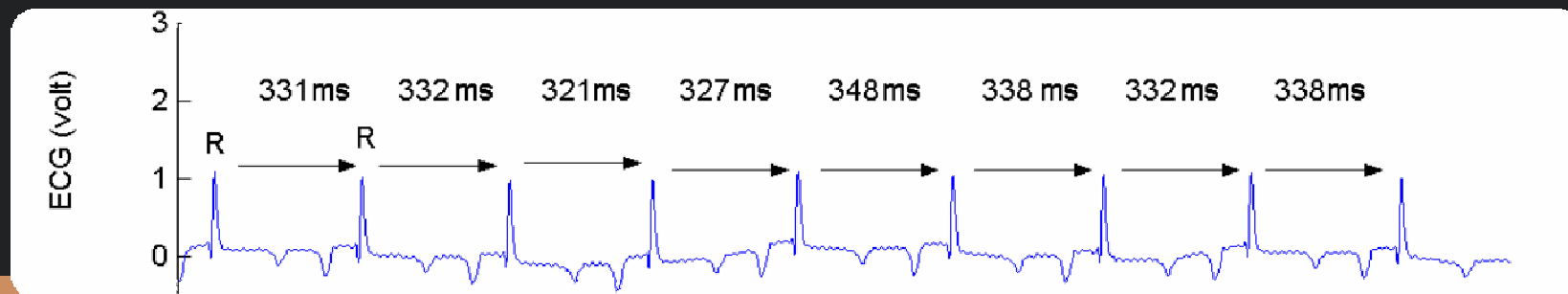
Sympathique



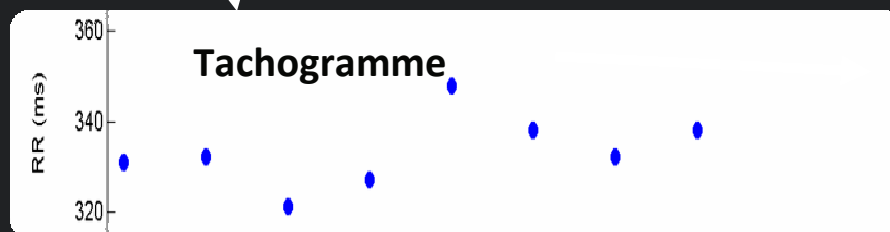
**HRV et Brs
(Variabilité - Adaptabilité)**



**Signal reproductible =
Fréquence cardiaque**



Time (sec)	RR duration (msec)
0	331
0,331	332
0,663	321
0,984	327
1,311	348
.....	

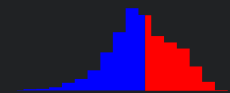


Analyses linéaires

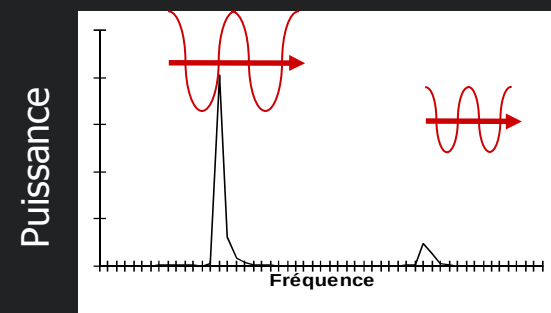
Temporelles

Fréquentielles

Moy., DS, rmssd...



Histogramme de répartition

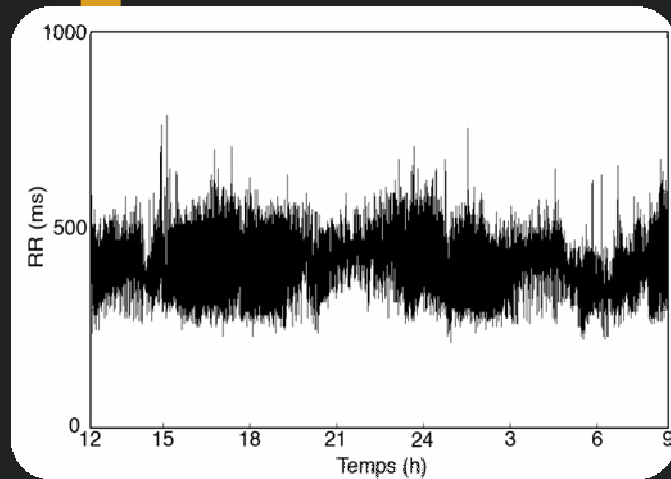


Fréquence

Analyses non linéaires

Chaos, Fractales, Ondelettes, diagrammes de Poincarré, entropie.....

Analyse temporelle du signal



Global
SDNN

Parasympathique
RMSSD
pNN50

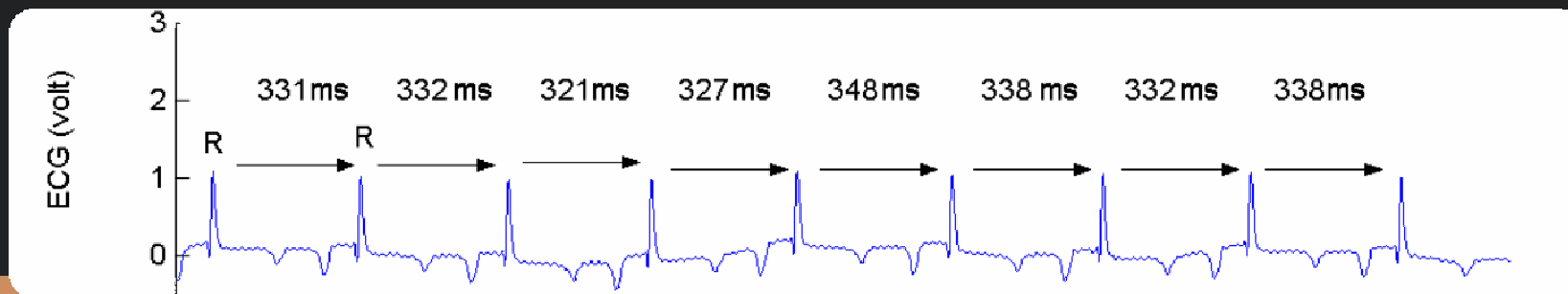
Sympathique
SDANN (5')
SDNN Idx

Liste RR (ms)

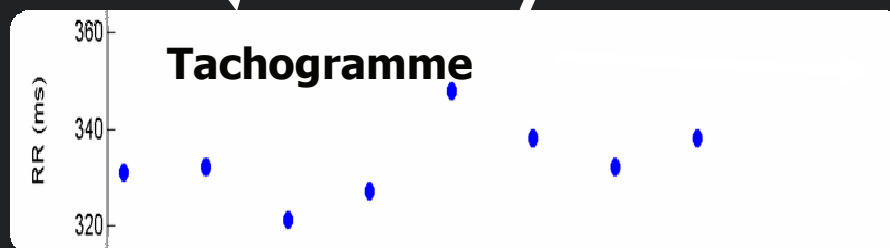
800
952
592
959
684
1025
762
...

Indices de dispersion:
Indices de variations
à court et long terme

Mesure de la DISPERSION de la durée des RR consécutifs



Time (sec)	RR duration (msec)
0	331
0,331	332
0,663	321
0,984	327
1,311	348
.....	

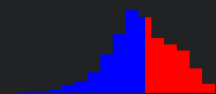


Analyses linéaires

Fréquentielles

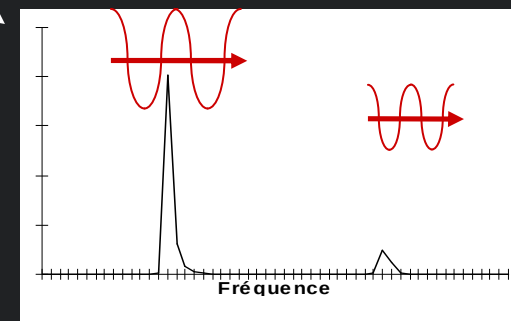
Temporelles

Moy., DS, rmsd...



Histogramme de répartition

Puissance

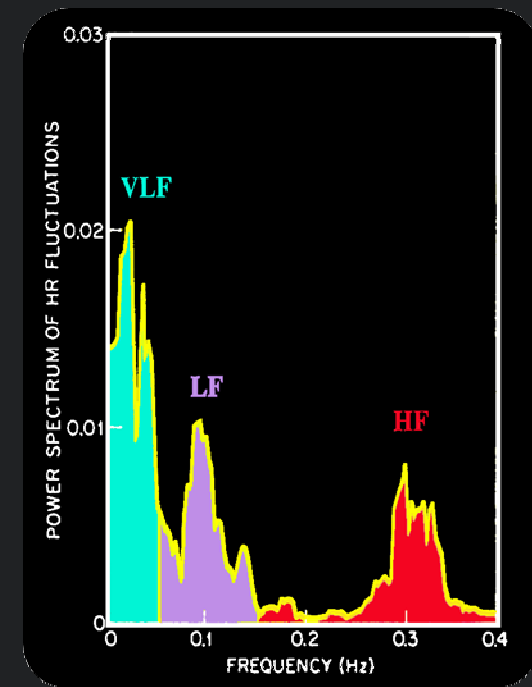
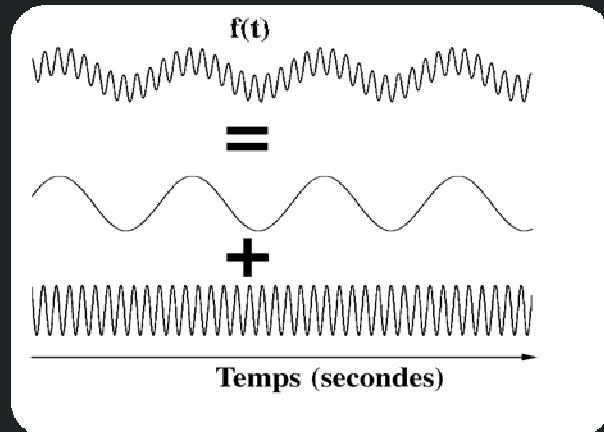
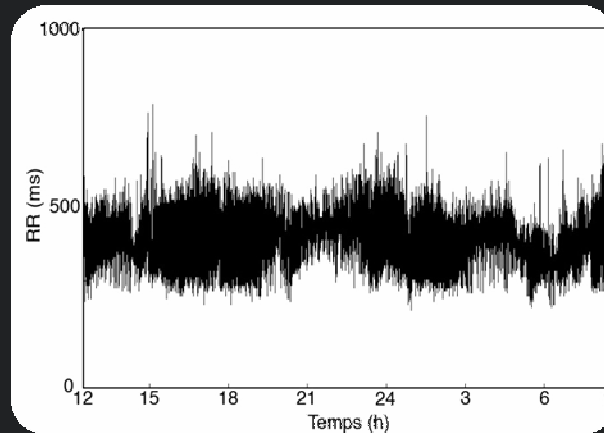
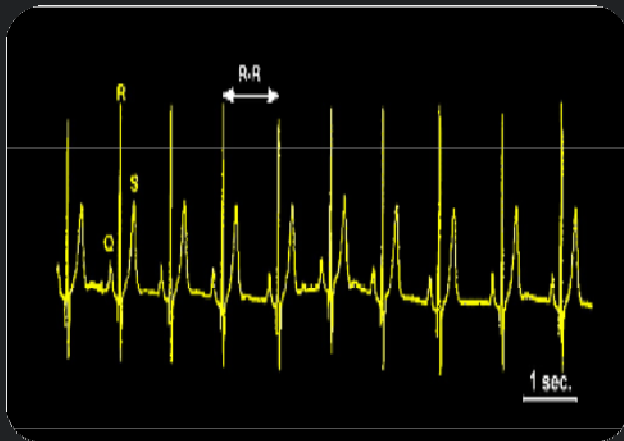


Fréquence

Analyses non linéaires

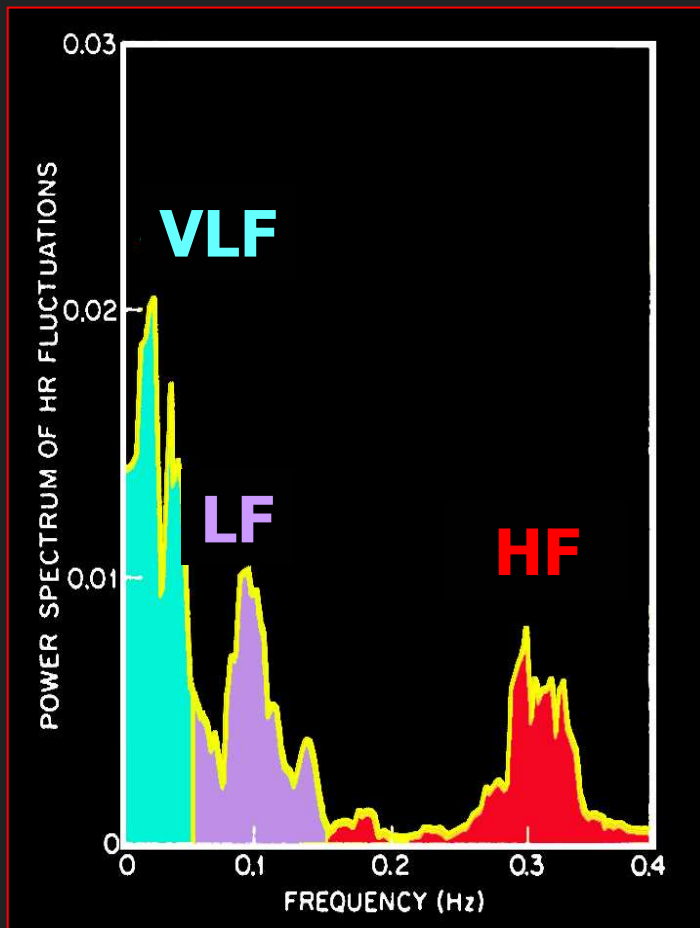
Chaos, Fractales, Ondelettes, diagrammes de Poincaré, entropie.....

Analyse fréquentielle du signal



Décomposition d'un signal multi fréquentiel $f(t)$
et représentation spectrale de sa transformée de Fourier $TF[f(t)]$

Indices fréquentiels de la variabilité sinusale



P_{tot}: Tonus total du système végétatif

HF : parasympathique

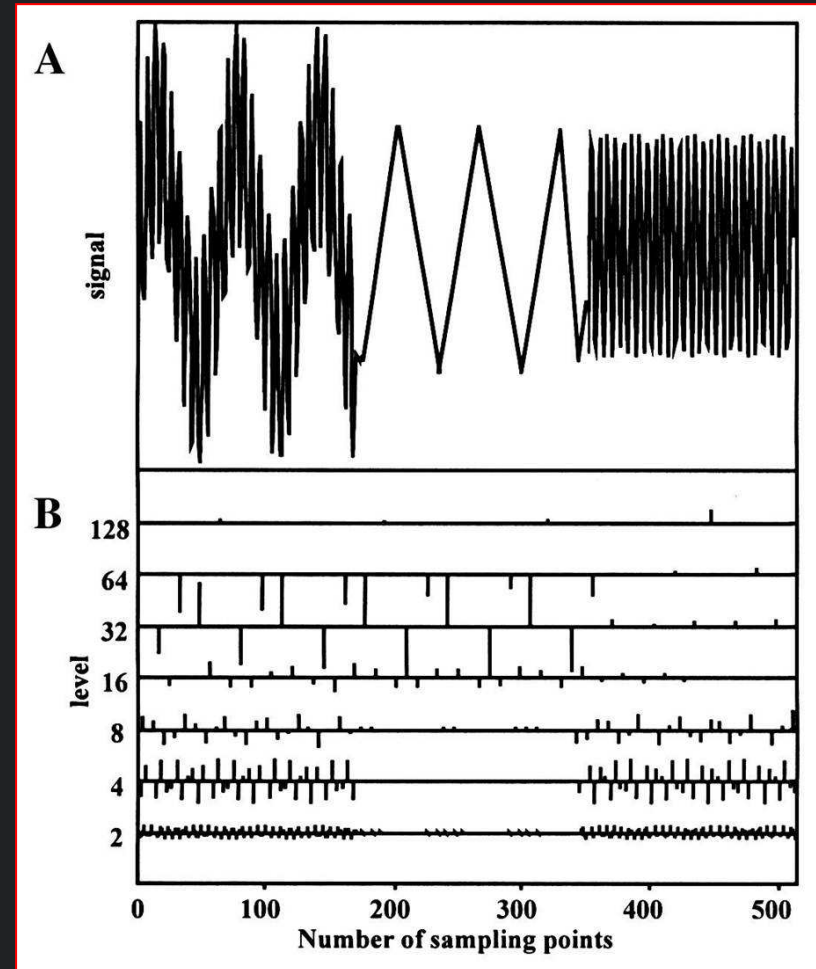
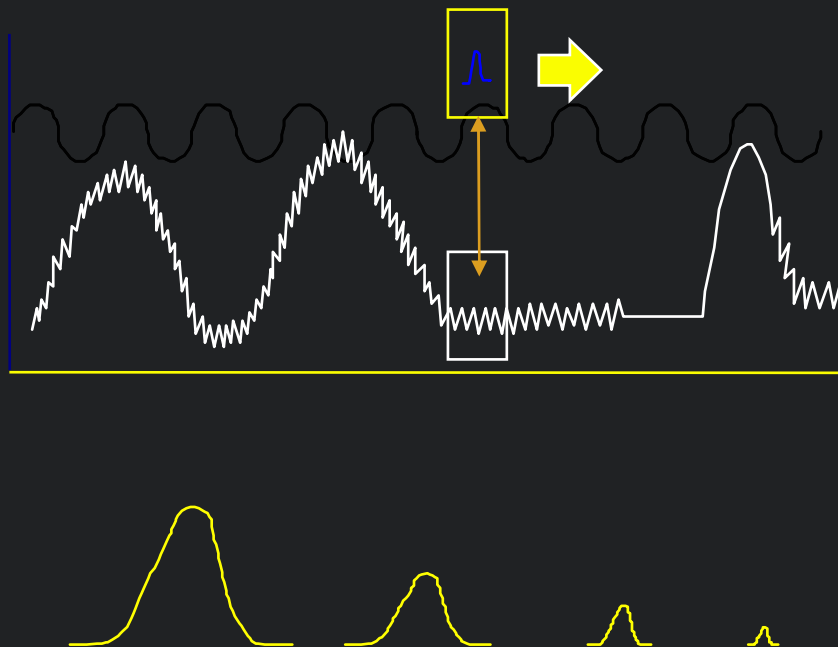
LF : orthosympathique et parasympathique

VLF: mécanismes de régulation à long terme ... + parasympathique (VPP dans le post-infactus)

Equilibre végétatif: Rapport LF/HF

Task Force (American Heart Association and European Society of Cardiology - 1996).

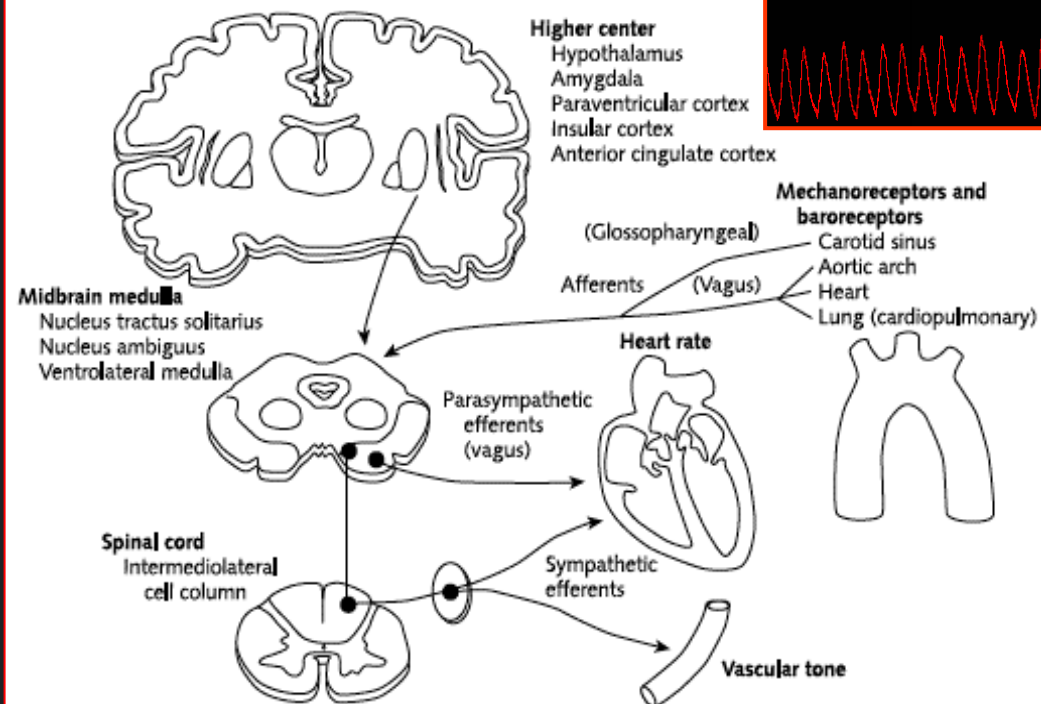
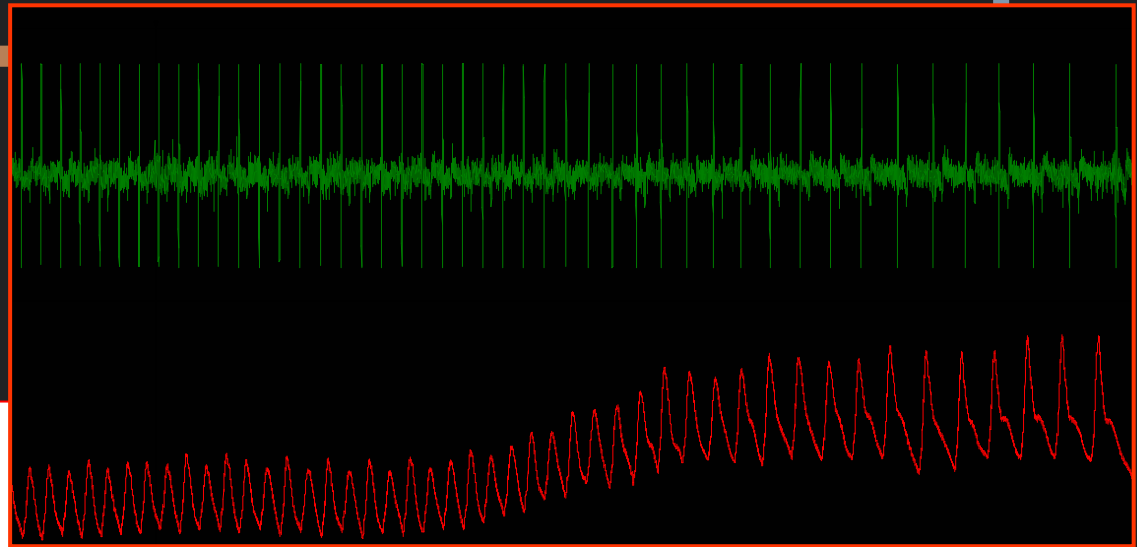
Analyse du signal par transformée en Ondelettes (fréquentielle)



coefficient d'ondelette obtenue avec l'ondelette analysante (mère et dérivées)
 niveaux 32 et 64 = oscillations dans les BF du signal, niveaux 2, 4 et 8 = oscillations dans les HF

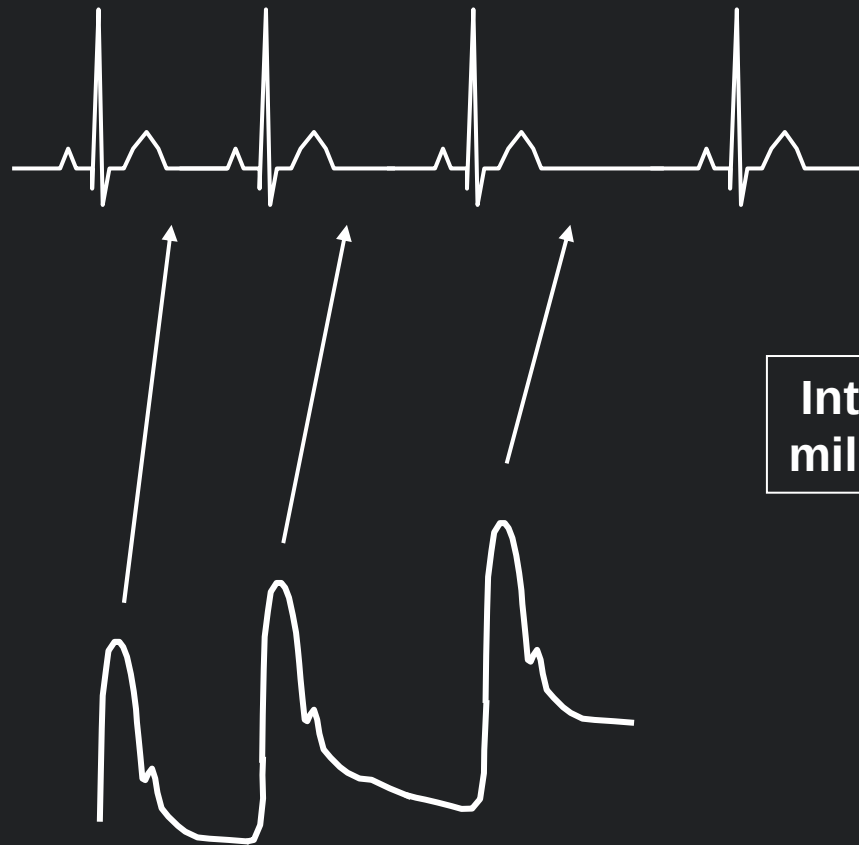
Baroréflexe spontané (mesure non invasive)

BRS = modulations fines de PA selon FC et vice versa...

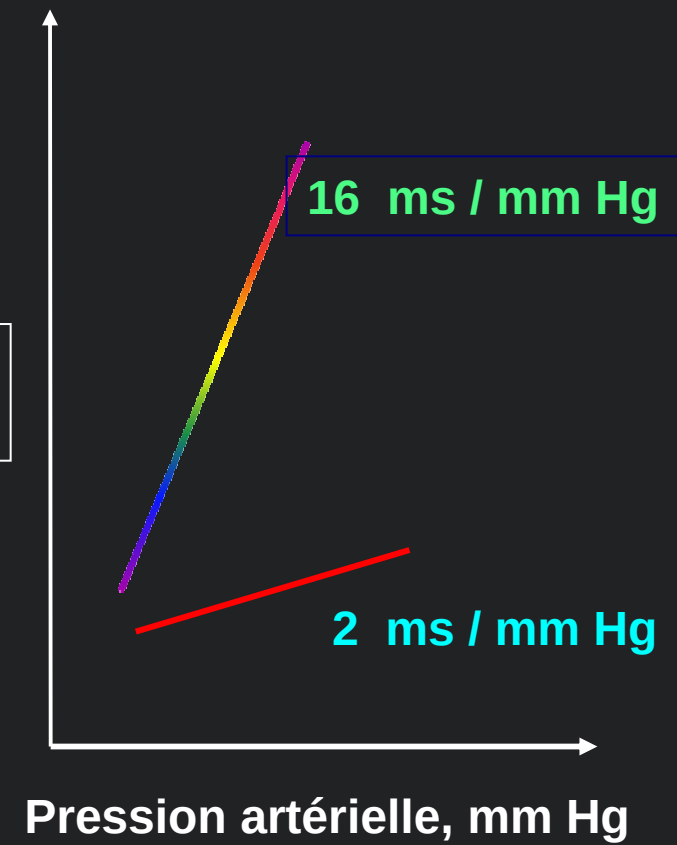


Nexfin Monitor, BMeye®)

BaroRéflexe Spontané



Intervalle RR,
millisecondes



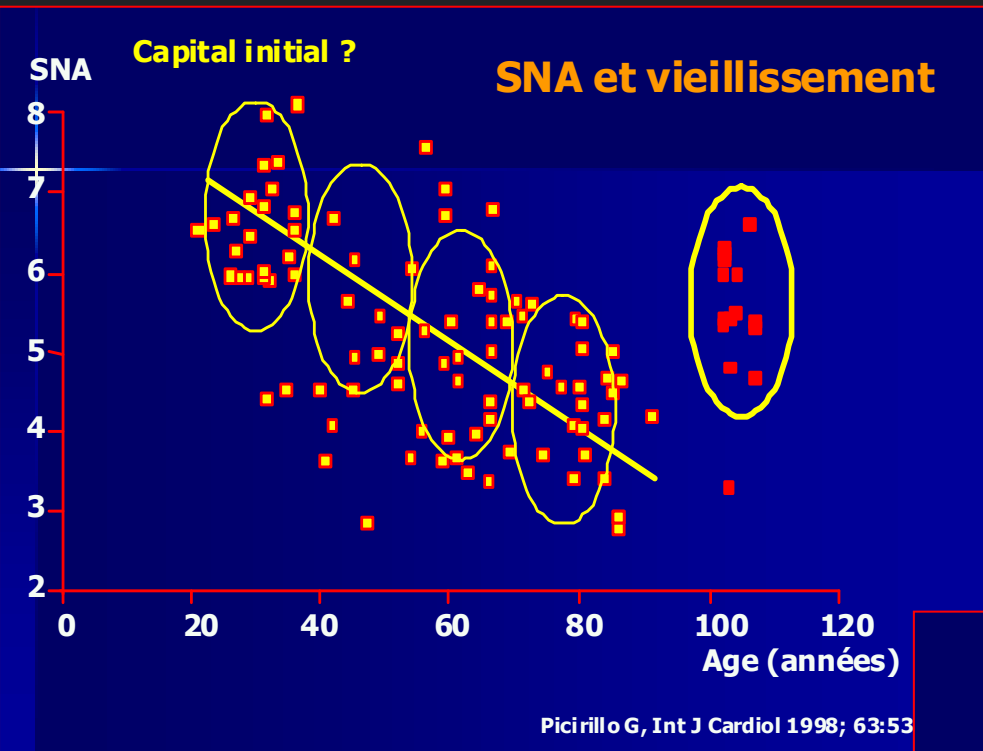
« C'est l'histoire d'une formidable aventure humaine et scientifique »

Saint-Etienne . Quand les sujets d'une étude médicale créent une association pour recueillir des fonds et poursuivre la recherche.



■ Sur notre photo, une partie des sujets de la cohorte Proof qui ont rejoint l'association Synapse. Photo Celik Erkul

Applications cliniques
de l'analyse de la variabilité sinusale
cardiaque:
un facteur prédictif puissant...

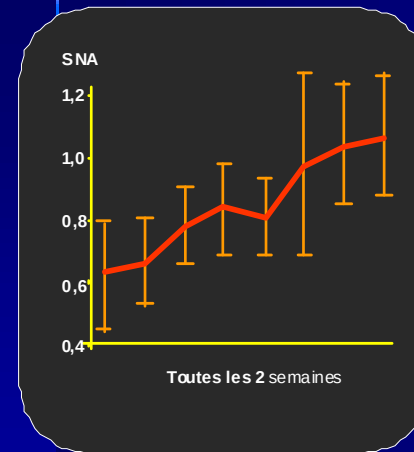


Désactivation des systèmes de régulation, cause principale de:

- AVC
- HTA, FA
- Dégradation cognitive

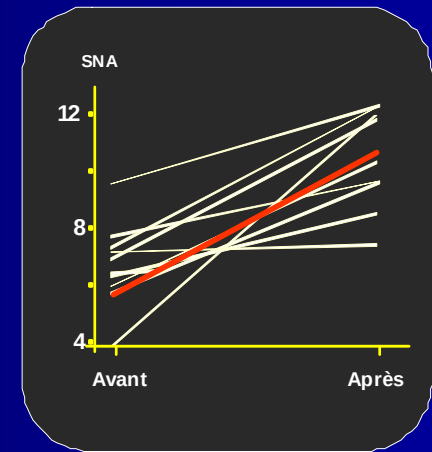
SNA et entraînement physique

Age 33 ± 5 années
Durée 3 mois
SNA : + 32 %



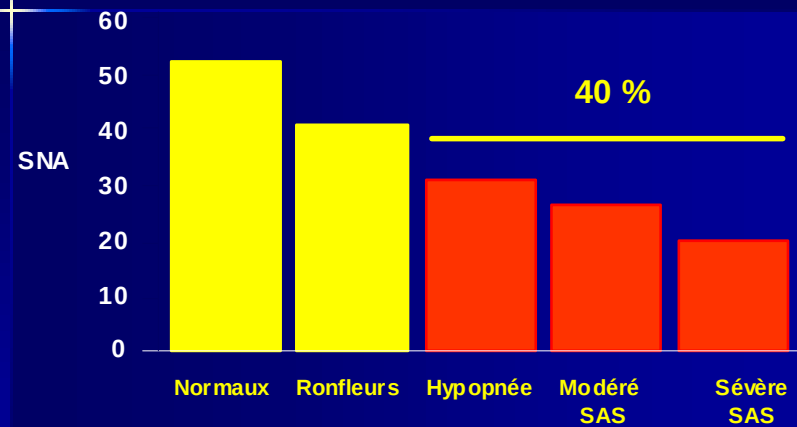
Vincent Pichot, Med Sci Sports Exerc, 2002

Age 74 ± 4 années
Durée 3 mois
SNA : + 34 %



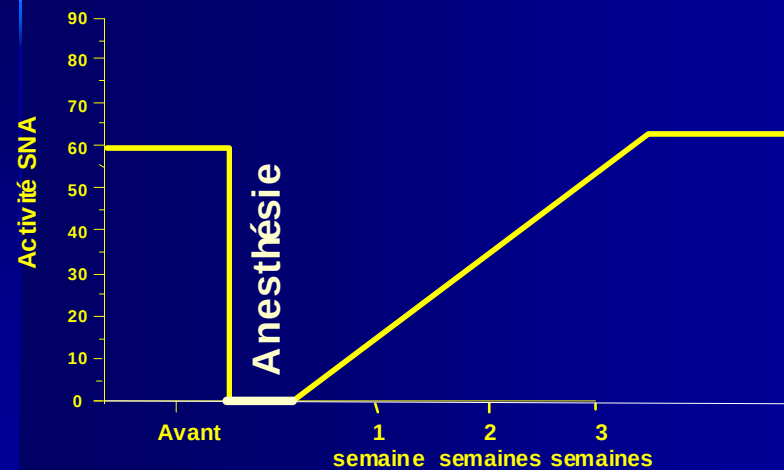
Vincent Pichot, Clin Auton Research, 2005

SNA et Syndrome d'apnées du sommeil

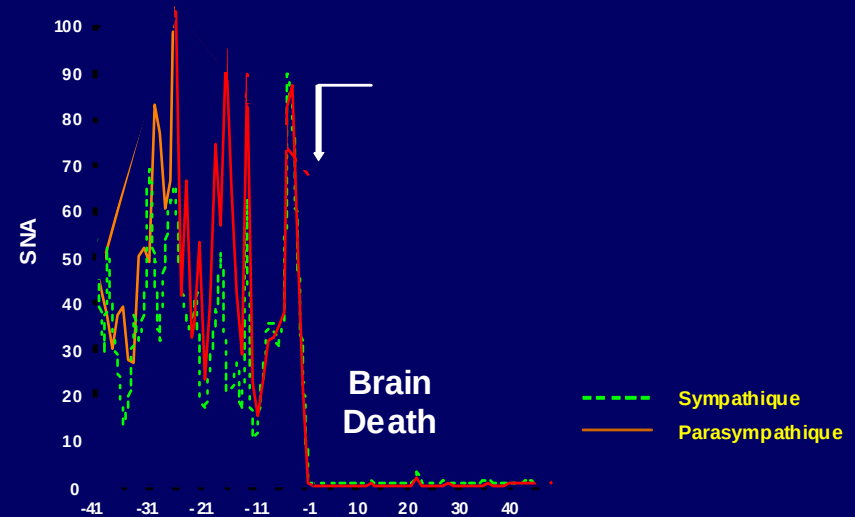


- Étude PROOF -

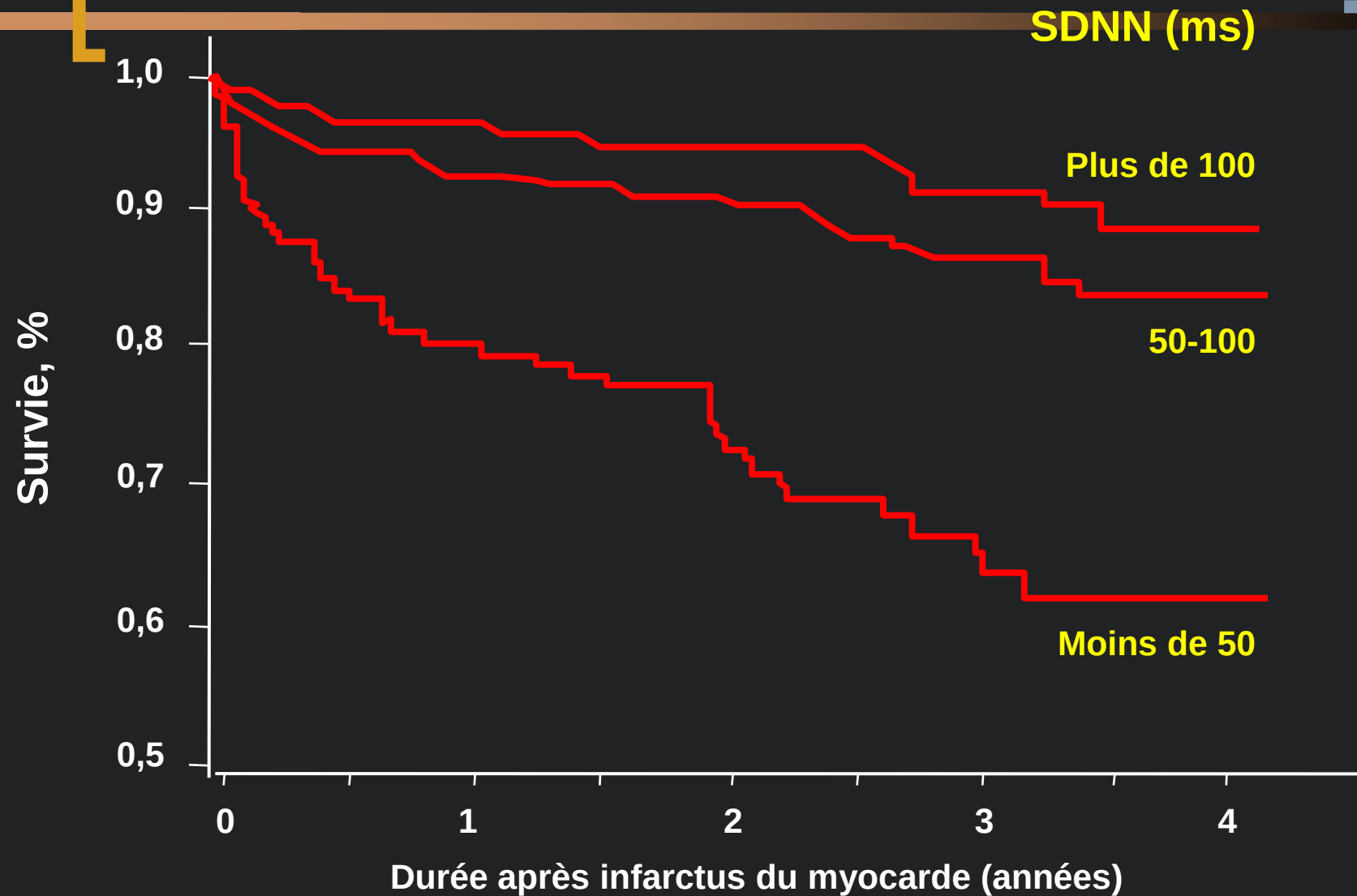
SNA et délai de récupération post-anesthésique

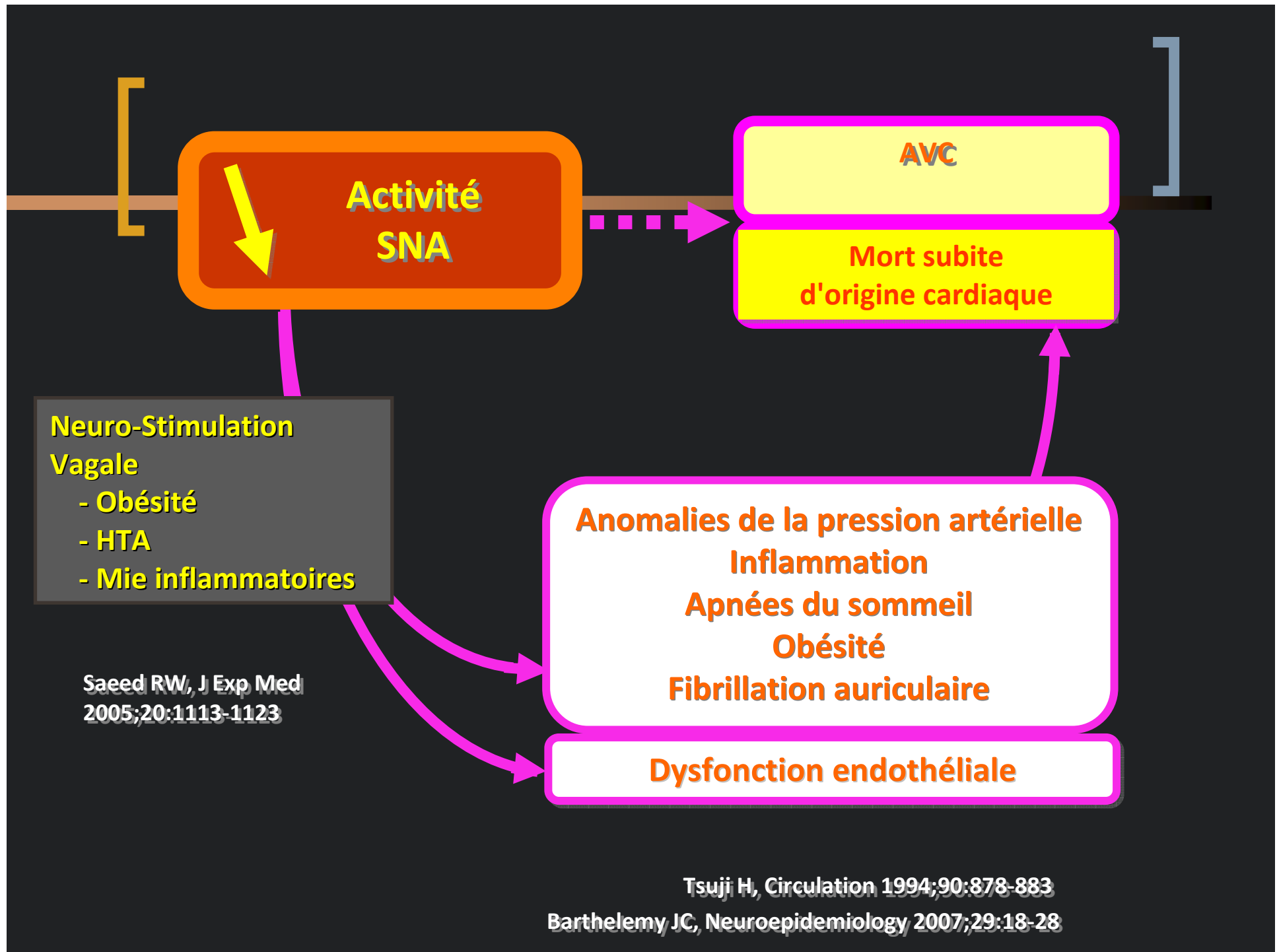


SNA et Mort cérébrale



SNA et survie après un infarctus





Unique : la Loire sait « enregistrer » le système nerveux autonome !

La société NBA Techno, à Saint-Gyprien, a été sollicitée par le Dr Barthélémy du CHU de Saint-Etienne pour concevoir un appareil capable de mesurer l'état de forme du système nerveux autonome (SNA). Le Neuro Coach est né. C'est une exclusivité mondiale.

Notre série Bien vieillir 67

Gris acier et bleu marine. Moins gros qu'un paquet de cigarettes. Et tout aussi léger. Ce petit appareil n'en a pas l'air, mais c'est une exclusivité mondiale. Made in Loire !

Un produit ambulatoire et non intrusif

Noël Bory, gérant de la société NBA Techno, basée à Saint-Gyprien, se souvient : « L'équipe du Dr Jean-Claude Barthélémy du CHU de Saint-Etienne s'est tournée vers nous. Elle était à la recherche d'un équipement permettant de connaître l'état de forme du système nerveux autonome (SNA). Ce SNA est

un élément clef de notre organisme, doit-il commander tous les organes. Connaître son état de forme, c'est avoir une image de la bonne réponse du corps humain ». Problème : le SNA est niché à la base du tronc cérébral. Une zone très sensible, qu'il est impossible d'approcher avec une sonde par exemple. L'idée a donc consisté à se rapprocher du cœur, utilisé comme un capteur miroir reflétant les informations qui concernent le SNA. Le principe du Neuro Coach est validé, puis mis en pratique par NBA Techno. « L'objectif est de faire du dépistage de masse. Il fallait donc imaginer un produit le moins coûteux possible, ambulatoire, non intrusif ». Le Neuro Coach, c'est un petit appareil qui peut être installé en quelques minutes par une infirmière ou un animateur

sportif. Il est relié, par deux fils, à deux électrodes placées dans la tranche du cœur. Le patient, ainsi équipé, peut remonter chez lui, Neuro Coach accroché au bras. Les informations sont enregistrées sur une carte mémoire.

Pour « monsieur et madame Tout-le-monde »

« Le SNA est très sensible au moindre incident. Un simple éclairage de néon par exemple peut être vécu comme une agression. Ce qui est important, c'est donc d'enregistrer durant la nuit, car il y a un minimum d'éléments perturbateurs. C'est plus facile ensuite pour nous de trier les infos ». La société NBA Techno, qui a conçu et fabriqué le Neuro Coach, se charge de l'analyse technique des éléments enregistrés, avant transmission aux médecins pour l'analyse médicale. « Il n'est pas catalogué pour l'instant comme matériel médical primaire. Nous l'utilisons en prévention, pour donner l'alerte ». Et justement, qui peut avoir besoin d'une analyse de son système nerveux autonome ? Les sportifs (lire ci-dessous). Mais aussi « monsieur et



Le patient pour remonter chez lui, Neuro Coach accroché au bras. Photo: Yves Salinet

Madame Tout-le-monde : à partir de 45-50 ans, une personne sur deux peut être victime de troubles du SNA ». Des déséquilibres générant cholestérol, glycémie ou apnée du sommeil, qui peuvent aller jusqu'à l'insuffisance rénale, l'AVC, l'infarctus. « Environ 40 % des gens qui ont fait un

infarctus ou un AVC récidivent dans les 4 ou 5 ans. On a traité l'urgence, mais on n'a pas arrangé la cause première : le dysfonctionnement du SNA ». D'où toute l'utilité du Neuro Coach ! ■

Marie Perrin
Demain, bientôt la molécule qui nous fera bien vieillir ?

Des dons pour poursuivre l'étude Proof

Les travaux de recherche sur le vieillissement et le système nerveux autonome ont été lancés en 2001 par le Dr Barthélémy du CHU de Saint-Etienne. L'étude Proof, portant sur un millier de seniors stéphanois, a coûté 3,6 millions d'euros, soit 250 euros par senior étudié. Le financement vient en tout premier lieu du ministère de la Santé, de l'université Jean-Monnet et du CHU de Saint-Etienne. Pour poursuivre les recherches sur les enfants et les petits-enfants de ces seniors et faire notamment une analyse génétique, les besoins financiers sont importants. Des dons à l'association depuis 2005, permettent d'avancer. Association Synapse : 2 rue Palaiseau de St-Etienne, 42 000 St-Etienne, 0 640 704 130 <http://www.association-synapse.com>

Comment faire gagner pas moins de six secondes (!) à un nageur de 400 mètres

Application. Le Neuro Coach peut soigner des gens. Il peut aussi faire ou défaire un champion du monde !

L'appareil inventé par NBA Techno est destiné à un diagnostic de masse des dysfonctionnements du système nerveux autonome. Mais il peut également trouver une finalité dans un autre milieu : celui du sport. Pour Noël Bory, les choses sont très simples. « Tout l'art de l'entraînement consiste à connaître ce qu'on appelle le « rebond ». C'est-à-dire le moment où le SNA de l'athlète est au mieux. Il a absorbé les efforts de l'organisme, il compense. La difficulté est de

savoir à quel moment va se présenter ce rebond. Le bon coach le sait par feeling. Nous apportons, avec le Neuro Coach, l'outil qui va le mesurer ! ». C'est donc le SNA qui donnerait la clef du moment où il faut commencer l'entraînement ou, au contraire, laisser l'athlète au repos ? Noël Bory en est persuadé. « Avec notre programme, on peut faire gagner six secondes à un nageur de 400 mètres s'nage libre ». Quand on sait qu'un champion du monde fait ce temps en dix secondes de seconde... ■



Le Neuro Coach peut aussi trouver une application dans le milieu sportif, avec une meilleure gestion de l'entraînement. Photo d'illustration: Hervé Carlet

Repères

repère société

NBA Techno est une entreprise d'innovation technologique installée sur la zone industrielle des Landes à Saint-Gyprien. NBA Techno emploie trois salariés, ingénieurs en électronique ou en informatique embarquée. Ce bureau d'études s'est spécialisé dans la conception de produits électroniques sur demande des clients. En quelques jours, ils touchent à tout : capteurs d'inertie, un système d'identification par badge d'un produit ou un boîtier autonome pour remplir les bouteilles de gaz. Et le Neuro Coach, donc. « C'est une exclusivité mondiale. Il n'existe que quelques équipes au monde qui travaillent sur le SNA, celle du professeur Barthélémy est la plus en pointe ».



Applications cliniques
de l'analyse de la variabilité
cardiaque...en pédiatrie

Dysautonomie et hérédité

■ Affections génétiques (gènes candidats)

- **Dysautonomie familiale** (Riley day, 9q31-33, gène *DYS*, expression de neuromédiateurs)
- **CIPA** (insensibilité congénitale à la douleur et anhidrose), 1q21-22, gène *NTRK1*, récepteurs neurotrophiques NGF
- **Sd d'Allgrove** (AAAA), 12q13, protéine WD-ALADIN
- **Sd d'Hypoventilation centrale congénitale** (Ondine), 4p12, *PHOX2B*, Tm crêtes neurales
- **Sd Rett**, *MECP2*/Ch X, **X fragile** *FMR1*/Ch X
- **Hirschsprung**

■ Malformations anatomiques congénitales

- **Agénésie du Tronc cérébral**
- **Séquence Pierre Robin**, dysfonctionnement du tronc cérébral primitif (rhombencéphale)

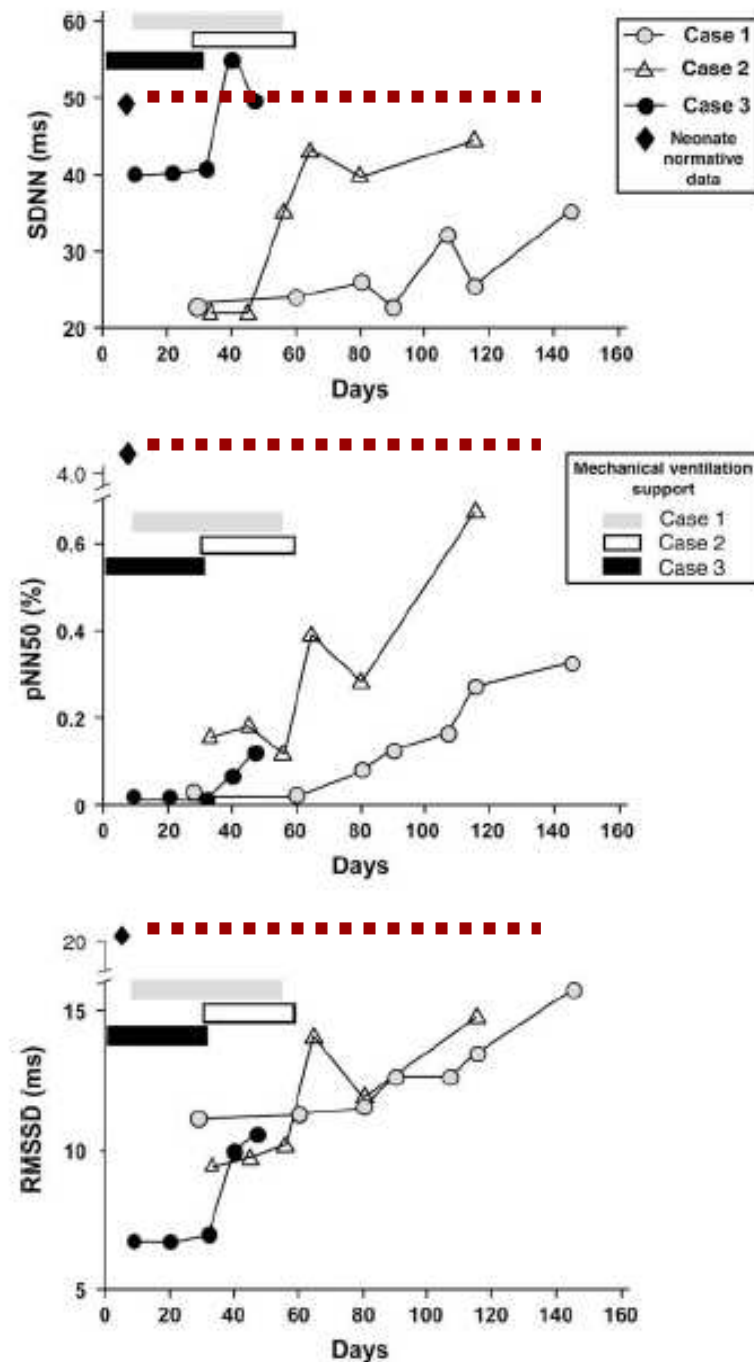
■ Encéphalomyopathies mitochondriales

- **Sd de Leigh, Leber, Menkes ..**

Dysautonomie post-infectieuse..

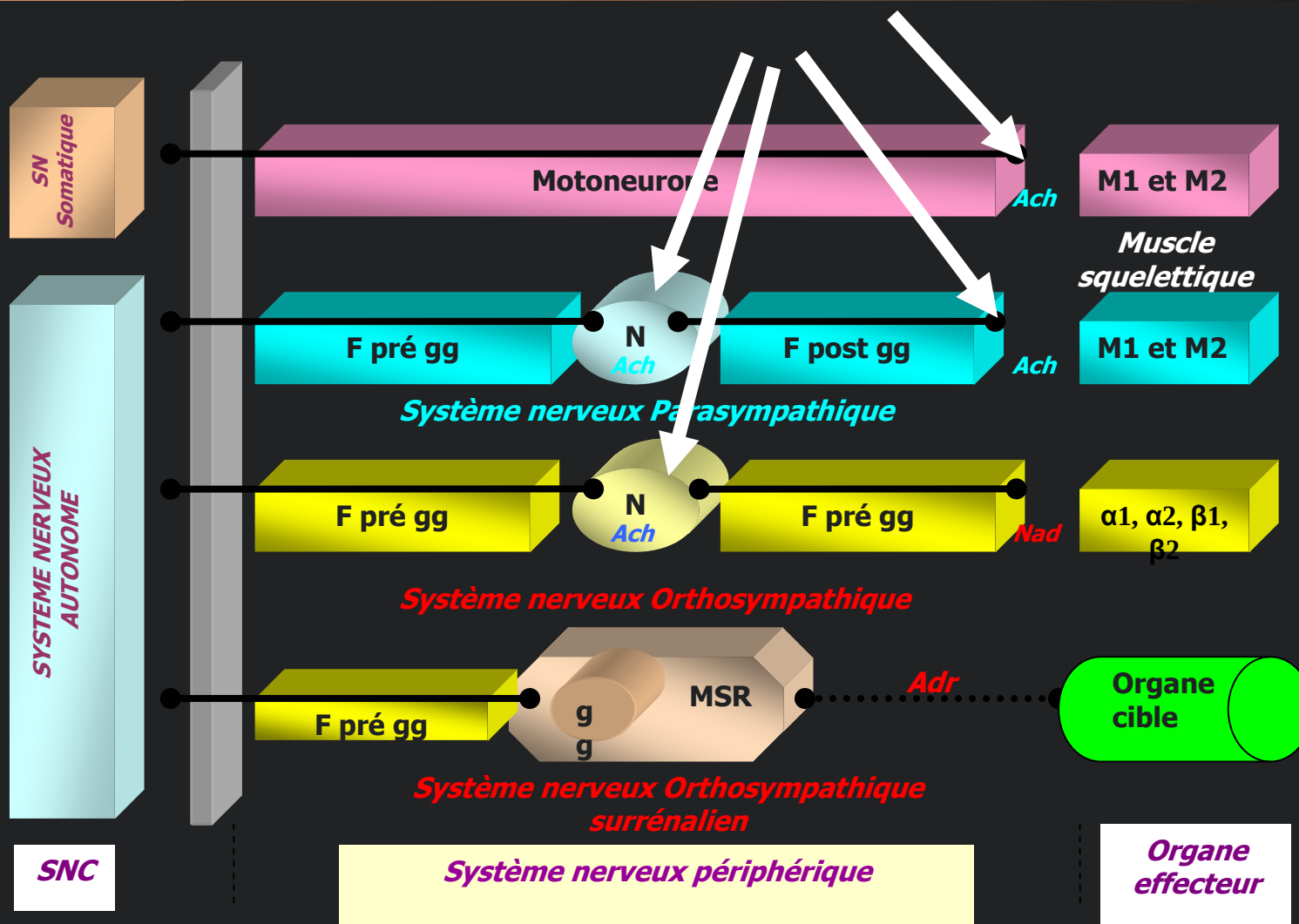
- Infant **botulism** intoxication and autonomic nervous system dysfunction.

Patural et al. Anaerobe 15 (2009) 197–200



Botulisme et Système Nerveux Autonome

BoNT

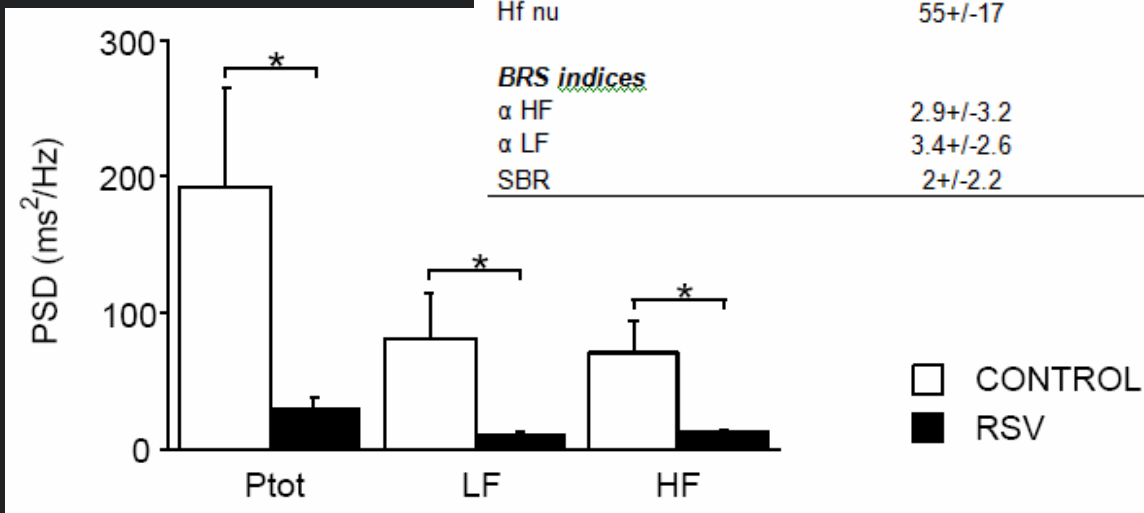


Dysautonomie et bronchiolite à VRS / C.Stock et al. Aut neurosc 2009

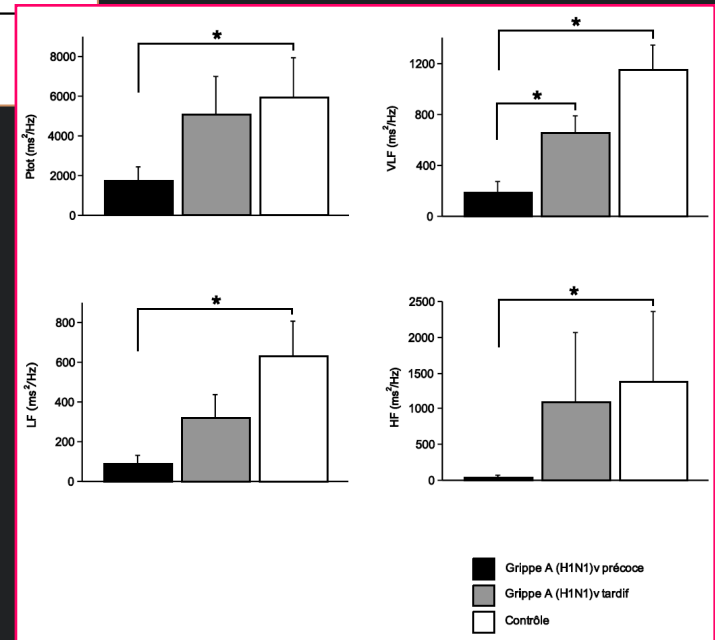
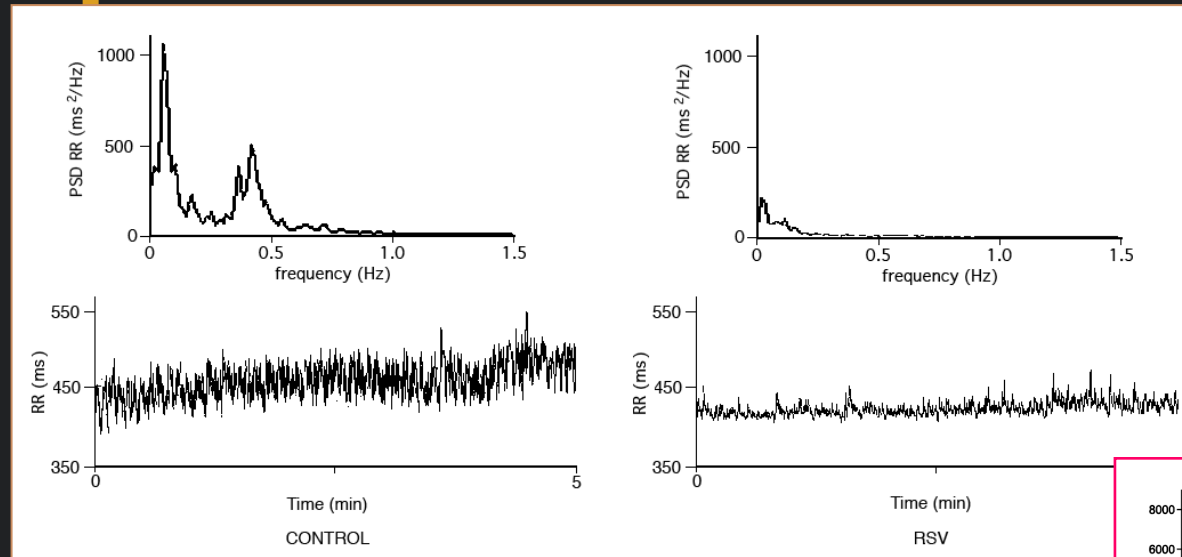
- Diminution significative de la VFC et du BRS dans le groupe bronchiolite

Table 2 Autonomic indices for the RSV and control groups

	RSV	Control	p
RR	388 +/- 37	472 +/- 60	<0.0001
HRV indices			
Ptot	28+/-46	190+/-272	0.0009
VLF	7+/-19	41+/-75	0.005
LF	9+/-21	79+/-131	<0.0001
HF	11+/-15	70+/-79	0.005
LF/HF ratio	1.3+/-2	1.3+/-1	0.3
LF nu	44+/-18	50+/-15	0.3
Hf nu	55+/-17	49+/-15	0.3
BRS indices			
α HF	2.9+/-3.2	9.7+/-5	0.02
α LF	3.4+/-2.6	9.8+/-4.6	0.02
SBR	2+/-2.2	7+/-3.6	0.01

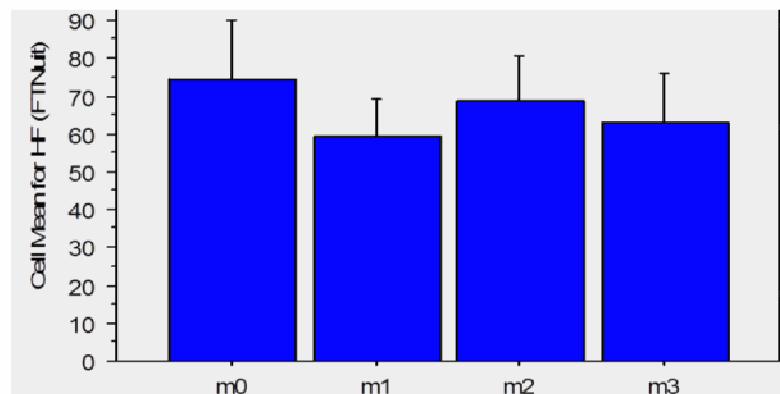
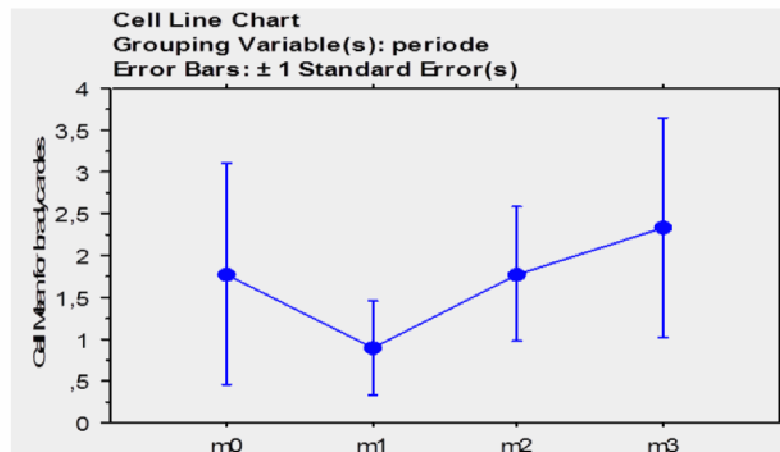


Dysautonomie et Grippe H1N1 *J. Mattei et al. Aut neurosc 2010*



... étude post vaccinale (Thomas Rodriguez)

⇒ événements cardio-respiratoires (apnées, bradycardie) dans 11 à 45%

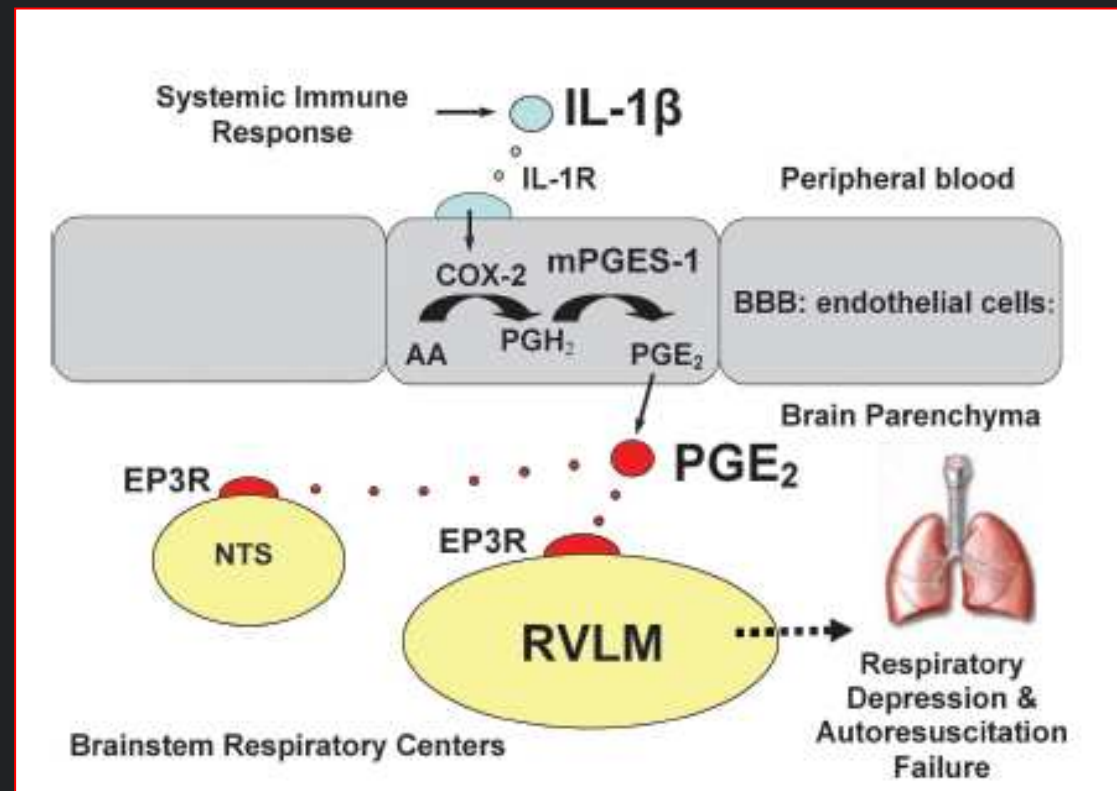


n = 10....

Corrélation brady / HF ++ (p=0,05)

Dysautonomie post-infectieuse...

- 1/ Physiopathologie de l'atteinte autonome centrale...
 - Virus ► Inflammation ► IL1 β systémique ► production PGE₂ dans le nTS + RVLM via Cox2 (BHE)
 - apnée et absence d'auto-ressuscitation (*Hoffstetter, Proc Nat Acad Sci 2007*) ► + TNF α (cellules épithéliales)
 - altération des afférences vagales (apoptose astrocytaire) (*Hermann, Brain res 2009*)

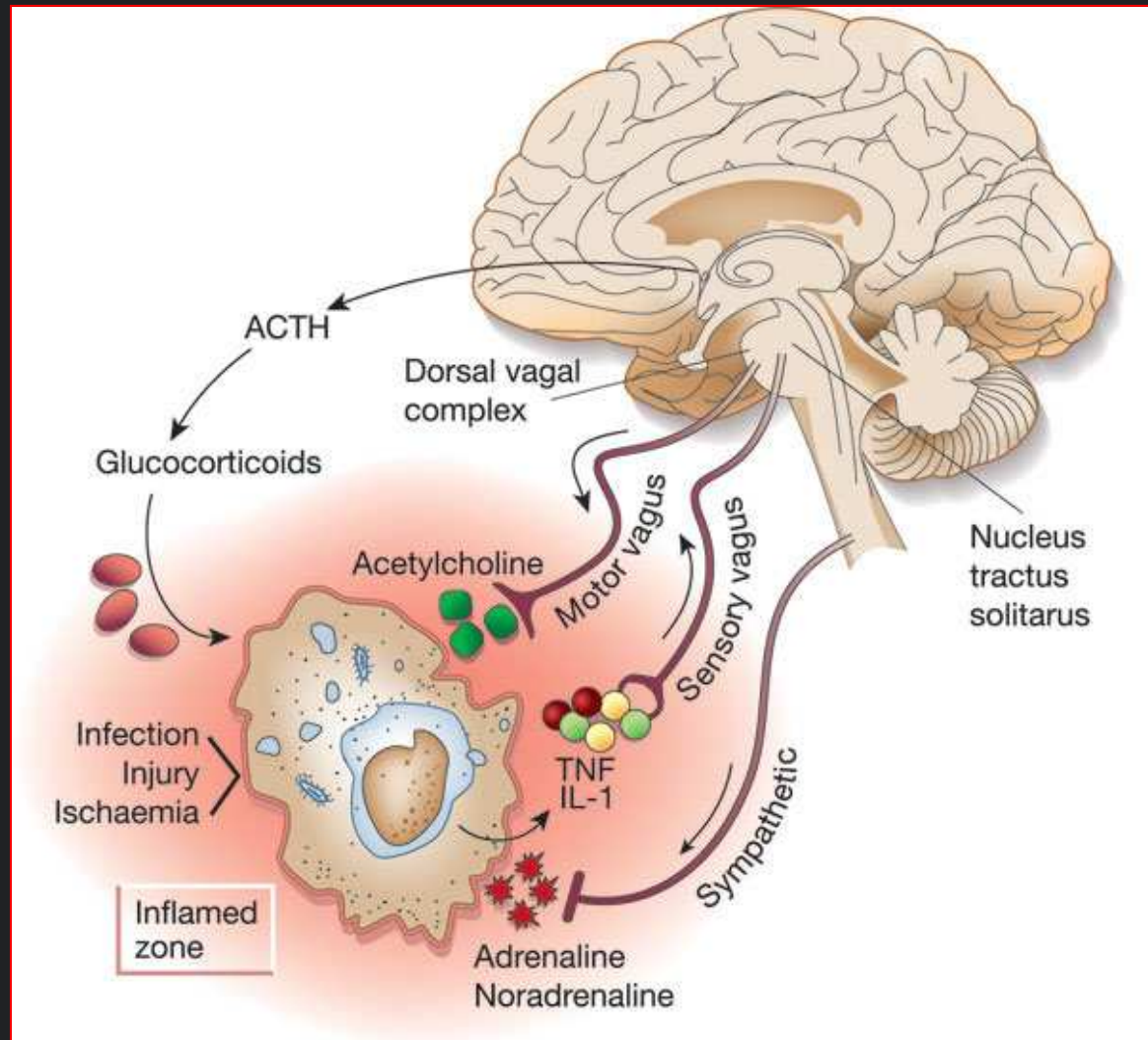


Dysautonomie post-infectieuse...

■ 2/ Physiopathologie de la modulation de la réponse autonome ...

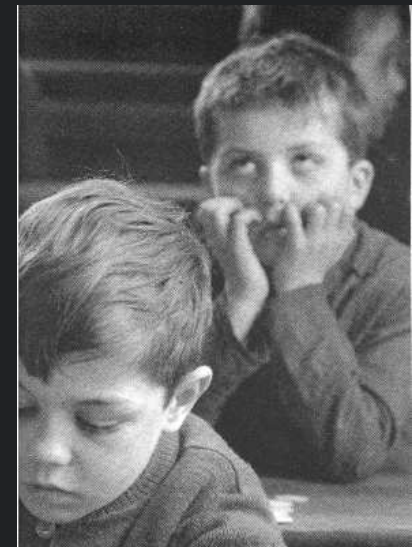
Inflammation ► TNF + IL1 β
systémique ► **ACTIVATION DU « REFLEXE INFLAMMATOIRE »**
(KJ Tracey, *Nature* 2002)

Modulation anti-inflammatoire
/
► inhibition cytokines /
activation vagale
► production locale d'Ad et
Nad/ activation sympathique
► production de cortisol /
relargage d'ACTH (hypoT)



Etude SALTO-SNA Cardiotoxicité des anthracyclines

C.Berger / H.Patural



Toxicité des anthracyclines

*Altération des flux
calciques*

Troubles du
rythme, MSN...

-QTc

-BAV

-Variabilité
sinusale

Anthracycline

*Production
radicalaire*

péroxydation des lipides mb mitochondriales :

-Péricardite, fibrose interstitielle

-Myocardiopathie restrictive++

-lésion valvulaire

Couplage avec Fer et ADN

*Inhibiteur de la Topo
isomérase 2*

-déficit quantitatif en
myocyte

(<4 ans ++)